

Darstellung und physiologische Wirkung einiger Cyclosilazane und Silylharnstoffe

152. Mitt. über Beiträge zur Chemie der Silicium-Stickstoff-Verbindungen

Wannagat, Ulrich
Gerschler, Lutz
Meyer, Friedrich
Rossée, Hans-Ulrich

Veröffentlicht in:
Abhandlungen der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 34, 1982,
S.199-212



Verlag Erich Goltze KG, Göttingen

Darstellung und physiologische Wirkung einiger Cyclosilazane und Silylharnstoffe

(152. Mitt. über Beiträge zur Chemie der Silicium-Stickstoff-Verbindungen¹⁾ 2))

Von **Ulrich Wannagat**^{a*}, **Lutz Gerschler**^a, **Friedrich Meyer** [†]^b
und **Hans-Ulrich Rossée**^b, Braunschweig

Untersuchungen eines von der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft
geförderten Forschungsvorhabens aus den Jahren 1972/1973

(Eingegangen am 1.10.1982)

Summary

*Preparation and physiologic effectiveness of some cyclosilazanes and silyl ureas.
Chemistry of silicon-nitrogen compounds. CLII.*

Ten so far unknown silyl ureas $R(CH_3)_2Si-NH-CO-NR'R''$ were prepared according to equations 2–5, by variation of $R = CH_3$, C_6H_5 and $p-CH_3C_6H_4$ as well as of $NR'R''$ with derivation from primary, secondary and cyclic amines (cf. table 1). The parent compounds $R(CH_3)_2SiNCO$ from equation 5 had to be prepared also for the first time with $R = C_6H_5$ and $p-CH_3C_6H_4$. Confirmation of structure of the new compounds was achieved by elemental analysis, proton nmr, infrared and mass spectra. Nonamethylcyclotrisilazane $[-(CH_3)_2NSi(CH_3)_2-]_3$ (A1), octamethylcyclotetrasilazane $[-HNSi(CH_3)_2-]_4$ (A2) and dodecamethylcyclotetrasilazane $[-(CH_3)_2NSi(CH_3)_2-]_4$ (A3) showed on feeding of mice lethal effectiveness beginning with 1.5 g/kg, influenced synergistically convulsions caused by strychnine or by pentetrazole, duplicated the duration of hexobarbital narcosis and showed also analgetic effectiveness. In effectiveness of lowering of blood sugar levels the silyl urea C3 showed a maximum with 35% decrease of the normal level at 440 mg/kg dosage, equal to 100 mg/kg dosage of tolbutamide-sodium (Rastinon). Dosage of 250 mg/kg each of the cyclotrisilazane A1 as well as of the silyl ureas B5 and C3 decreased the blood sugar level by approximately 15%, equal to 25 mg/kg tolbutamide-sodium dosage.

Zusammenfassung

Es wurden gemäß den Reaktionsgleichungen 2–5 zehn bisher unbekannte Silylharnstoffe $R(CH_3)_2Si-NH-CO-NR'R''$ dargestellt, unter Variation von $R = CH_3$,

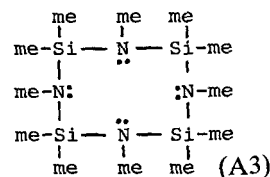
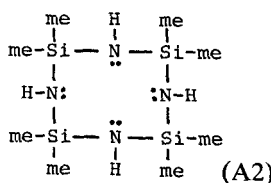
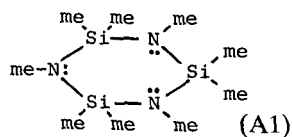
^a Institut für Anorganische Chemie und ^b Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität Braunschweig, D-3300 Braunschweig (West-Germany), Pockelsstraße 4.

C_6H_5 und $p-CH_3C_6H_4$ sowie von $NR'R''$ unter Heranziehung primärer, sekundärer und cyclischer Amine (vgl. Tab. 1). Auch die gemäß Rk. 5 als Ausgangsverbindungen benötigten Silyl-N-cyanate mit $R=C_6H_5$ und $p-CH_3C_6H_4$ waren zuvor nicht bekannt. Die Absicherung der Strukturen der neuen Verbindungen erfolgte über Elementaranalysen, Protonenresonanz-, Infrarot- und Massenspektren. Nonamethylcyclotrisilazan $[-(CH_3)NSi(CH_3)_2-]_3$ (A1), Octamethylcyclotetrasilazan $[-HNSi(CH_3)_2-]_4$ (A2) und Dodecamethylcyclotetrasilazan $[-(CH_3)NSi(CH_3)_2-]_4$ (A3) zeigten bei Verfrütterung an Mäusen letale Wirkung von etwa 1.5 g/kg an, beeinflussten einen Strychnin- wie einen Pentetrazolkrampf synergistisch, erhöhten bei Zugabe die Dauer einer Hexobarbitalnarkose bis auf das Doppelte und zeigten auch analgetische Wirkung. Die blutzuckersenkende Wirkung des Silylharnstoffs C3 entsprach mit maximal rund 35% Abnahme des Ausgangswertes bei einer Dosierung von 440 mg/kg in etwa der des Tolbutamidnatriums (Rastinon) bei einer Dosierung von 100 mg/kg. Die Dosierung von je 250 mg/kg des Cyclotrisilazans A1 sowie der Silylharnstoffe B5 und C3 senkte den Blutzuckerspiegel um etwa 15% ab, entsprechend einer Tolbutamidnatrium-Dosierung von 25 mg/kg.

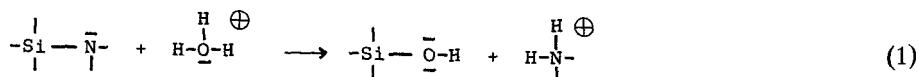
1. Einführung

Das Element Silicium spielt neueren Erkenntnissen nach³⁾ eine mengenmäßig nur untergeordnete Rolle in höheren Organismen, ist aber für viele Prozesse unbedingt lebensnotwendig. Organosiliciumverbindungen mit direkter SiC-Bindung, die bisher in der Natur nicht aufgefunden wurden, können – wie z.B. Silatrane – vielfältige physiologische Wirkungen hervorrufen und auch extrem toxisch sein⁴⁾⁵⁾.

Verbindungen mit SiN-Bindung sind bisher pharmakologisch nicht getestet worden. Um einen ersten Überblick zu gewinnen, wurden von uns für die Bestimmungen der Toxizität und der krampfauslösenden Wirkung schon bekannte Ringverbindungen wie Nonamethylcyclotrisilazan (A1)⁶⁾, Oktamethylcyclotetrasilazan (A2)⁷⁾ und Dodekamethylcyclotetrasilazan (A3)⁸⁾ herangezogen. Erschwerend bei solchen physio-

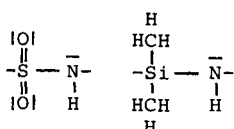


logischen Untersuchungen ist eine relative Empfindlichkeit der SiN-Bindung gegenüber Wasser, vor allem in saurem Medium:



Die physiologischen Tests wurden daher mit öligen Emulsionen von A1–3 über intraperitoneale Injektionen durchgeführt.

In den letzten Jahren haben wir in unserem Arbeitskreis eine Reihe von „Sila-Pharmaka“ dargestellt und getestet, in denen ein C-Atom einer physiologisch bzw. pharmakologisch wirksamen Substanz durch ein Si-Atom ersetzt war. Bei Bioisosteren können auch größere Molekülgruppen gegeneinander ausgetauscht werden, die dann aber etwa gleiches Volumen und gleichen Einfluß auf funktionelle Stellen des Pharmakons besitzen müssen. Eine gewisse solche Ähnlichkeit besteht in der Sulfonylgruppe $-\text{SO}_2-$ und der Dimethylsilylgruppe $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ in Nachbarstellung zu einer NH-Gruppe:



Bei beiden wird das an N stehende H-Atom aktiviert, und die Dimethylsilylgruppe ist nur um etwa 20% voluminöser als die SO_2 -Gruppe (abgeschätzt über entsprechende van der Waals-Radien). Wir hielten somit physiologische Vergleiche zwischen Sulfonylharnstoffen und Silylharnstoffen für interessant, zumal beide oben genannte Gruppen auf ihre Bioisosterie hin noch nicht miteinander verglichen worden waren und auch das notwendige Instrumentarium für physiologische Tests zur Verfügung stand.

Sulfonylharnstoffe $\text{R}''\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-CO-NHR}'$ haben sich in letzter Zeit bei der Bekämpfung der Diabetes zu vorrangigen Pharmaka entwickelt⁹⁾, vor allem auch, weil sie in Form von Tabletten verabreicht werden können. Ihre Wirkung ist stark von der Aktivität des $\text{SO}_2\text{-NH-CO-}$ Protons abhängig (so erlischt sie bei Substitution durch eine Methylgruppe); aber auch die Konstitution des R' spielt eine mitbestimmende Rolle. So besitzt das Tolbutamid (Rastinon) als hauptsächlich angewandtes Diabetikum die Formel $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-CO-NH-C}_4\text{H}_9$.

Wir stellten uns die Aufgabe, eine analoge Siliciumverbindung (SO_2 gegen $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ausgetauscht) sowie weitere noch unbekannte Silylharnstoffe, die in Beziehung zu pharmakologisch angewandten Sulfonylharnstoffen stehen sollten, aufzubauen; dies im Bewußtsein, daß ein Silylharnstoff infolge seiner Säureempfindlichkeit nicht so einfach wie ein Sulfonylharnstoff peroral würde eingesetzt werden können.

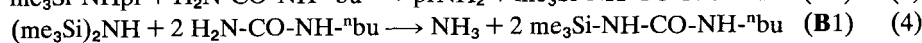
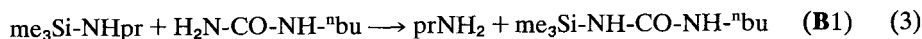
2. Zur Darstellung der Silylharnstoffe B–D

Die Darstellung der Silylharnstoffe erfolgte im wesentlichen auf zwei bereits bekannten Wegen:

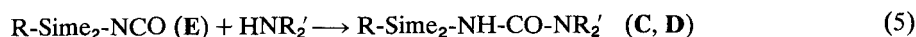
a) durch Silylierung von Organylharnstoffen, wobei Triorganylchlorsilan/Triethylamin (Rk. 2), ein Aminosilan (Rk. 3) oder auch Hexamethyldisilazan (Rk. 4) als Silylierungsmittel herangezogen wurden:



R	me	ph	^p to	^p to ¹⁰⁾
R'	ⁿ bu	ⁿ bu	et	ⁿ bu



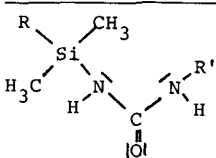
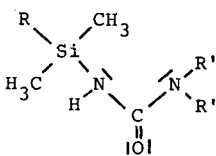
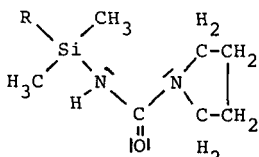
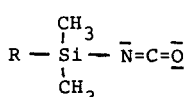
b) durch Addition primärer, sekundärer und cyclischer Amine an Silyl-N-cyanate (Rk. 5), wodurch hauptsächlich Silylharnstoffe des Typs **C** und **D** dargestellt wurden. Diese Methode eignet sich auch zur Darstellung der Silylharnstoffe des Typs **B**, ist aber nicht so ausbeutestark wie bei Reaktionen nach (2).



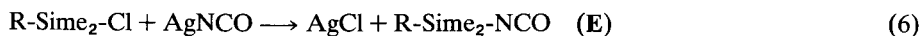
R = me, ph, ^pto.

Die 10 auf diesen Wegen erhaltenen, bisher unbekannten Silylharnstoffe sind mit Schmelzpunkten und jeweiligen Ausbeuten in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1:
Überblick über die dargestellten Silylharnstoffe und Silyl-N-cyanate

Strukturformel	Nr.	R	R'	Smp. [°C]	Rk.	Ausb. %
	B1	CH ₃	n-C ₄ H ₉	47–49	2	42
	2	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	48–50	2	40
	3	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃	122–125	5	50
	4	p-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	70–73	2	58
	5	p-CH ₃ C ₆ H ₄	n-C ₄ H ₉	67–70	2	70
	C1	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	49–51	5	78
	2	p-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	70–73	5	83
	3	p-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	56–58	5	62
	D1	CH ₃		120–122	5	35
	2	p-CH ₃ C ₆ H ₄		130–132	5	43
	E2	C ₆ H ₅			6	85
	3	p-CH ₃ C ₆ H ₄			6	86

Die für Rk. (5) benötigten Organyldimethylsilyl-N-cyanate **E1–3** ließen sich mit hohen Ausbeuten aus den entsprechenden Chloriden mit Silbercyanat darstellen:



R = me, ph, ^pto.

3. Eigenschaften und Strukturbeweise der neu dargestellten Verbindungen

Die Silylharnstoffe **B–D** fallen in reiner Form als weiße, kristalline Stoffe an, die sich im Gebiet 50 bis 130 °C verflüssigen und dabei jeweils einen Schmelzbereich von 2–3 K besitzen (Tab. 1). Die meisten der Kristalle sind fest und hart, nur **B2** und **B3** treten weicher und voluminöser auf. Bisweilen bilden sich Nadeln aus den Lösungen aus (so bei **B3**, **B5**, **D1**, **D2**).

Die Löslichkeiten in gängigen organischen Lösungsmitteln wie Ether, Petrolether (Ausnahme **D**), Tetrahydrofuran, Chloroform oder Aceton ist in der Regel gut; Einzelheiten finden sich in Kap. 4. In Wasser lösen sich die dargestellten Silylharnstoffe nicht.

Die Struktur der Silylharnstoffe **B–D** wurde durch elementaranalytische Daten, ferner durch Protonenresonanz-, Infrarot- und Massenspektren sichergestellt.

So zeigen die *Massenspektren* in fast allen Fällen den Molpeak M^+ (bis auf **B3**, **B4**, **C2**, **D2**), bei den Ausnahmen jedoch zumindest den $(M^+ - 15)$ -Peak, der auf der Abspaltung einer an Si gebundenen Methylgruppe beruht. Dieser $(M^+ - \text{CH}_3)$ -Peak tritt auch bei allen weiteren Verbindungen auf. Weiterhin finden sich in fast allen Fällen, sofern möglich, die durch Abspaltung einer Phenyl- bzw. einer p-Tolylgruppe bedingten $(M^+ - 77)$ - bzw. $(M^+ - 91)$ -Peaks. In sämtlichen Spektren erkennt man ferner das Fragment R-Sime_2^+ (mit R = me, ph, p-to). Das Fragment 70 in den **D**-Spektren beruht wahrscheinlich auf dem Pyrrolidinrest NC_4H_8^+ .

Die *Infrarotspektren* der Silylharnstoffe **B–D** sind aus Tab. 2 zu ersehen. Die Zuordnung erfolgte in Anlehnung an Goubeau¹¹⁾ für $\text{me}_3\text{SiNH-CO-Net}_2$. Die Gegenwart der Aromatengruppen erschwert die Ausdeutung, doch lassen sich die wichtigsten Bindungen belegen.

Die *Protonenresonanzspektren* zeigen relativ lagekonstante Signale, so für $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ bei $\tau = 9.82$, für $\text{ArSi}(\text{CH}_3)_2$ bei $9.52 (\pm 0.04)$ [ppm]. Die Beeinflussung der SiCH_3 -Signale durch Benzol als Lösungsmittel¹²⁾ bestätigte sich ein weiteres mal für **B3** (Verschiebung um 0.2 ppm). Sehr lagekonstant waren auch die CH_3 -Signale der p-Tolylgruppe (7.66) und Ethylgruppe (8.95 ± 0.05 ppm). Alle Spektren standen der Lage und Intensität nach mit den angegebenen Strukturen in Einklang.

Bei den bisher nicht bekannten Aryldimethylsilyl-N-cyanaten **E2** und **E3** handelt es sich um farblose Flüssigkeiten mit den Eigenschaften der üblichen Triorganosilyl-N-cyanate. Zur Identifizierung wurden die Molrefraktionen MR_L nach Lorentz-Lorenz, die sehr starke ν_{asNCO} -Bande im Infrarotspektrum bei 2260 cm^{-1} sowie Peaks im Massenspektrum mit M^+ , $M^+ - \text{me}$, $M^+ - \text{NCO}$, $M^+ - \text{R}$ sowie meSiNCO^+ und SiNCO^+ herangezogen.

Tabelle 2: Infrarotspektren (in Nujol bzw. Triphen) der neu dargestellten Silylbarnstoffe [cm^{-1}]

B1	B2	B3	B4	B5	C1	C2	C3	D1	D2	Zuordnung
	380 s 470 m	385 m 470 w		370 m 493 m	390 m 470 m 513 w 550 w	362 s 500 s 560 w 610 m	495 m 553 w 600 w		385 m 491 m 525 m 600 m	δ SiNC δ CNC δ CCN Deformation
572 s			500 s 610 m					515 w		
632 s	648 m 695 s	645 w 698 m			652 m	670 m	668 m	629 w	660 m	
720 m	725 s	732 m	705 m		700 s					ν SiN
740 m			720 m		733 s			745 w	735 m	
755 m										ν_s SiC ₂
780 m	790 s	794 s	795 s	790 s	790 s	790 s	788 s	780 m	783 s	ν_{as} SiC ₂
850 vs	825 s	830 m	838 s	833 s	822 s	818 m	832 s	854 s	811 m	
880 s	860 m	860 m	860 s		875 s	852 s		873 s	838 s	ρ SiCH ₃
925 m			920 w	925 w	932 w		930 w		912 w	
970 m					975 w 995 w		975 w		974 w	Ketten- schwingungen CC _{arom}
1055 s			1010 w		1080 m	1070 m	1018 m 1080 s	1030 m		
1110 m	1115 s	1100 m	1115 s	1110 vs	1118 s	1108 s	1109 s		1105 s	
1160 vs		1119 s	1163 m		1154 m		1165 m			
						1194 m	1190 w		1193 m	δ_s SiCH ₃
1225 s					1228 m		1225 m			
1250 vs	1248 s	1250 s	1255 s	1250 vs	1255 vs 1320 w 1363 w 1380 w	1250 m	1255 s	1250 s	1245 s 1305 s 1325 m 1350 m 1453 s	
		1440 m 1470 m	1450 m		1470 m	1423 m 1460 m	1450 s 1470 s 1508 s	1455 m 1470 sh 1495 m		δ CH
1550 vs	1558 vs	1555 vs	1556 vs	1570 vs						
1605 vs	1623 vs	1622 vs	1625 vs	1620 vs	1600 vs	1618 s	1614 vs	1610 vs	1602 s	δ NH (Amid II)
1650 vs		1653 m	1673 m		1640 s	1660 s	1652 vs	1660 s	1650 m	
2860 s	2870 s		2880 w	2870 s			2890 w	2875 m	2865 s	ν CO (Amid I)
2920 s	2930 s	2940 m	2940 m	2930 s	2920 s		2950 m		2920 s	
2950 s	2960 s	2970 m	2980 s	2980 s	2960 s 3060 w 3215 w	2960 s 3070 w 3210 s	2980 s	2965 m		ν CH
3200 s							3240 m		3200 w 3290 w 3360 w	
	3350 m	3305 m 3360 s 3455 w	3270 m 3370 m	3340 m	3330 m 3440 w		3360 m 3410 m 3440 m	3320 w 3380 w		ν NH
3400 s										

4. Chemisch-Experimentelles

N-Butyl-*N'*-trimethylsilyl-harnstoff (B1)

(Rk. 2) Man löst 23.2 g (0.2 mol) Butylharnstoff in 200 ml heißem THF, gibt dazu 20.2 g (0.2 mol) Triethylamin und tropft dann bei 20°C unter Rühren 21.6 g (0.2 mol) Chlor-trimethyl-silan, gelöst in 150 ml PEt (50/70°C)¹⁰ hinzu. Es fällt sofort Triethylammoniumchlorid als weißer Niederschlag aus. Nach 14stündigem Rühren erhitzt man kurz zum Sieden unter Rückfluß, filtriert und zieht das Lösungsmittel im Vakuum der Wasserstrahlpumpe ab. Das als Rückstand anfallende gelblich-ölige bis kristalline Rohprodukt wird auf eine mit Aluminiumoxid (Woelm; Aktivitätsstufe I; basisch) gefüllte Säule (Durchmesser 45 mm, Höhe 25–30 cm) gegeben und fünf mal mit 100 ml Et eluiert. Die Kontrolle der einzelnen Fraktionen erfolgte IR-spektroskopisch. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben 15.8 g (42%) B1.

(Rk. 3) 23.2 g (0.2 mol) Butylharnstoff, in 200 ml heißem THF gelöst, werden mit 26.2 g (0.2 mol) *N*-Trimethylsilyl-propylamin und einer Spatelspitze Ammoniumsulfat 16 h unter Rückfluß erhitzt, wobei man das entstehende Propylamin durch einen N₂-Strom aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Nach Filtrieren von Verunreinigungen und Abziehen des Lösungsmittels arbeitet man wie unter Rk. 2 auf. Ausbeute 22.6 g (60%) B1.

(Rk. 4) Wie bei Rk. 3, nur mit 16.1 g (0.1 mol) Hexamethyldisilazan statt 0.2 mol Trimethylsilylpropylamin unter Ammoniakentwicklung. Ausbeute 21.8 g (58%) B1.

¹H-NMR (CHCl₃): τ=9.83 (s, 9H, SiCH₃), Butylsignale. – IR: siehe Tab. 2. – MS: m/e=188 M⁺, 173 (M-CH₃), 147 (M-C₃H₅), 146 (M-C₃H₆), 117 (173-C₄H₉).

C₈H₂₀N₂O_{Si} (188.35). Ber./Gef. %C 51.02/50.6 H 10.70/10.7 Si 14.91/14.4

Feste, weiße Kristalle. Smp. 47–49°C. Gut löslich in THF, Et, PEt, Aceton, Chloroform.

N-Butyl-*N'*-(dimethyl-phenyl-silyl)-harnstoff (B2)

Darstellung analog B1, Rk. 2, aus 23.2 g Butylharnstoff und 20.2 g Triethylamin in 200 ml THF mit 34.0 g (0.2 mol) Chlor-dimethyl-phenylsilan in 150 ml THF, jedoch Eluierung mit PEt. Ausbeute 20.3 g (40%) B2.

¹H-NMR (CHCl₃): τ=9.54 (s, 9H, SiCH₃), Butyl- und Phenylsignale (m). – IR siehe Tab. 2. – MS: m/e=250(2) M⁺, 235(100) M-CH₃, 192(25) M-C₄H₁₀, 173(95) M-C₆H₅, 162(30), 135(60) (CH₃)₂SiC₆H₅⁺, 100 (CH₃)₂SiNCO⁺.

C₁₃H₂₂N₂O_{Si} (250.42). Ber./Gef. %C 62.35/62.5 H 8.86/8.9.

Voluminöse Kristalle. Smp. 48–50°C. Gut löslich in PEt, THF, Et und CHCl₃.

N-Tert. Butyl-*N'*-(dimethyl-phenyl-silyl)-harnstoff (B3)

(Rk. 5) Man tropft bei 20°C langsam und unter Rühren 11.5 g (0.065 mol) (Dimethyl-phenyl-silyl)-*N*-cyanat in 60 ml PEt zu einer Lösung von 7.3 g (0.1 mol) tert.-

Butylamin in 80 ml PEt, erhitzt anschließend 1 h zum Sieden unter Rückfluß, filtriert von einer Trübung und zieht das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab. Nach dreimaliger Umkristallisation des Rohprodukts aus einem Et/PEt(1:1)-Gemisch liegt B3 rein in einer Ausbeute von 7.9 g (49%) vor.

¹H-NMR (Benzol): τ = 9.37 (s, 6H, SiCH₃), 8.65 (s, 9H, CCH₃), Phenylsignale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: m/e = 235 (M-CH₃), 205, 193 (M-C₄H₉), 179 (235-C₄H₉), 173 (M-C₆H₅), 162 (179-OH), 135 (CH₃)₂SiC₆H₅⁺, 117, 105 (SiC₆H₅)⁺, 91 (C₇H₇)⁺, 77 (C₆H₅)⁺, 41.

C₁₃H₂₂N₂OSi. Ber./Gef. Molmasse 250.42/256 (ebullioskop. in Et), %C 62.35/61.9
H 8.86/9.0 Si 11.22/11.6.

Sehr leichte, feine, nadelige Kristalle. Smp. 122–125°C (zugeschmolzenes Röhrchen). Recht gut löslich in Et und Benzol, schlecht löslich in PEt, CHCl₃ und CCl₄.

N-Ethyl-N'-(dimethyl-p-tolylsilyl)-harnstoff (B4)

Darstellung a) analog B1, Rk.2, aus 7.35 g (0.085 mol) Ethylharnstoff und 14 ml (0.1 mol) Triethylamin mit 15.0 g (0.085 mol) Chlor-dimethyl-p-tolylsilan in 80 ml PEt bei 50°C und weiteres Rühren über 3 h bei dieser Temperatur. Die Reinigung erfolgt mit Et als Eluierungsmittel, wobei erste Anteile verworfen werden. Ausbeute 11.4 g (58%).

b) Analog B3, Rk.5, aus 100 ml Ethylamin in 100 ml PEt bei 10°C mit 28.0 g (0.146 mol) (Dimethyl-p-tolylsilyl)-N-cyanat in 80 ml PEt; deutlich exotherme Reaktion; 12 h Erhitzen unter Rückfluß. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt chromatographisch über Al₂O₃ (vgl. B1, Rk.2), wobei das erste Drittel verworfen wird. Ausbeute 16.2 g (47%).

¹H-NMR (CHCl₃): τ = 9.55 (s, 9H, SiCH₃), 9.00 (t, 3H, C_{ar}CH₃), 7.65 (s, 3H, C_{ar}CH₃), 6.93 (m, 2H, NCH₂), C₆H₄-Signale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: m/e = 221(10) M-CH₃, 207(40) M-C₂H₅, 193(50) 221-C₂H₄, 149(60) CH₃C₆H₄Si(CH₃)₂⁺, 105 (80) SiC₆H₅⁺, 91(100) C₇H₇⁺.

C₁₂H₂₀N₂OSi. Ber./Gef. Molmasse 236.39/238 (ebullioskop. in Et), %C 60.97/60.6
H 8.53/8.6.

Feine, weiße Kristalle. Smp. 70–73°C. Gut löslich in Et, PEt, CHCl₃, CCl₄.

N-n-Butyl-N'-(dimethyl-p-tolyl-silyl)-harnstoff (B5)

Darstellung: a) Analog B1, Rk.2, aus 0.2 mol Butylharnstoff und 0.2 mol Triethylamin in 200 ml THF mit 37.6 g (0.2 mol) Chlor-dimethyl-p-tolylsilan in 150 ml THF, 24 h Rühren, aber zweimaliges Umkristallisieren aus PEt statt chromatographischer Aufarbeitung. Ausbeute 37.1 g (70%) B5.

b) Analog B3, Rk.5, aus 20.2 g (0.2 mol) n-Butylamin in 100 ml PEt mit 28.6 g (0.15 mol) (Dimethyl-p-tolylsilyl)-N-cyanat in 80 ml PEt bei deutlich exothermer

Reaktion und unter chromatographischer Reinigung des Rohprodukts über Al_2O_3 (siehe B1), wobei man die ersten, SiOSi -haltigen, mit PEt eluierten Anteile verwirft (IR-Kontrolle), danach mit Et weiter eluiert. Ausbeute 19.5 g (50%) B5.

$^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3): $\tau = 9.56$ (s, 9H, SiCH_3), 7.67 (s, 3H, CCH_3), Butyl- und C_6H_4 -Signale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: $m/e = 264 \text{ M}^+$, 249 M-CH_3 , 223 $\text{M-C}_3\text{H}_5$, 207 $\text{M-C}_4\text{H}_9$, 169, 149 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Si}(\text{CH}_3)_2^+$, 116, 91 C_7H_7^+ , 86, 73.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSi}$ (264.45). Ber./Gef. %C 63.59/62.9 H 9.15/8.6 Si 10.62/11.2.

Weiß, harte, nadelförmige (aus Et) Kristalle. Smp. 67–70°C. Gut löslich in THF, Et, PEt und CHCl_3 .

N,N-Diethyl-N'-(dimethyl-phenylsilyl)-harnstoff (C1)

Gemäß Reaktionsgleichung 5 tropft man bei 20°C unter Rühren 23.0 g (0.13 mol) Dimethylphenylsilyl-N-cyanat, in 80 ml PEt gelöst, zu 14.6 g (0.2 mol) Diethylamin in 80 ml PEt, erhitzt 1 h unter Rückfluß und zieht dann etwa die Hälfte des Lösungsmittels ab. Beim Abkühlen auf –28°C kristallisiert das Rohprodukt aus. Es wird noch einmal aus einem Et/PEt(1:1)-Gemisch umkristallisiert und liegt dann in einer Ausbeute von 25.1 g (78%) vor.

Arbeitet man in Et als Lösungsmittel und tropft das Amin zum vorgelegten N-Cyanat, erhält man ähnliche Ausbeuten.

$^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3): $\tau = 9.49$ (s, 6H, SiCH_3), 8.90 (t, 6H, CCH_3), 6.78 (q, 4H, NCH_2), 5.9 (s, 1H, NH), Phenylsignale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: $m/e = 250 \text{ M}^+$, 235 M-CH_3 , 162, 135 $\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{CH}_3)_2^+$, 105 SiC_6H_5^+ , 91 C_7H_7^+ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSi}$ (250.42). Ber./Gef. %C 62.35/61.9 H 8.86/8.9 Si 11.22/10.7.

Weiß, Kristalle. Smp. 49–51°C. Sehr gut in Et, gut in PEt und CHCl_3 löslich.

N,N-Dimethyl-N'-(dimethyl-p-tolylsilyl)-harnstoff (C2)

Man tropft gemäß Rk.5 38.2 g (0.2 mol) (Dimethyl-p-tolylsilyl)-N-cyanat, in 100 ml PEt gelöst, unter Rühren nicht zu langsam zu auf 0°C gehaltenen 23 ml (15 g; 0.33 mol) Dimethylamin in 100 ml PEt. Es tritt sofort eine Trübung auf, die sich zu einem voluminösen Niederschlag vermehrt. Man erhitzt 1 h unter Rückfluß, wobei überschüssiges Amin entweicht, filtriert, wäscht den Niederschlag nachhaltig mit PEt und kristallisiert ihn schließlich aus Et um. Ausbeute 39.0 g (83%) C2.

$^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3): $\tau = 9.49$ (s, 6H, SiCH_3), 7.65 (s, 3H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 7.11 (s, 6H, NCH_3), 5.8 (s, 1H, NH), C_6H_4 -Signale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: $m/e = 221 \text{ M-CH}_3$, 207, 187, 173, 167, 154, 149 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Si}(\text{CH}_3)_2^+$, 145 $(\text{CH}_3)_2\text{SiNHCON}(\text{CH}_3)_2^+$, 141, 133, 105 SiC_6H_5^+ , 91 C_7H_7^+ , 84.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSi}$ (236.39). Ber./Gef. %C 60.87/59.3 H 8.53/8.8 Si 11.88/11.8.

Weiß, Kristalle. Smp. 70–73°C.

N,N-Diethyl-*N'*-(dimethyl-*p*-tolyl-silyl)-harnstoff (C3)

Analog C2 mit 24 g (0.33 mol) Diethylamin bei 20°C, 2 h Erhitzen unter Rückfluß und Abziehen des Lösungsmittels. Das Rohprodukt wird zweimal aus Et umkristallisiert. Ausbeute 32.0 g (62%) C3.

¹H-NMR (CHCl₃): τ = 9.48 (s, 6H, SiCH₃), 8.94 (t, 6H, C_{ar}CH₃), 7.65 (s, 3H, C_{ar}CH₃), 6.76 (q, 4H, NCH₂), 5.9 (s, 1H, NH), C₆H₄-Signale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: m/e = 264 M⁺, 249 M-CH₃, 207 M-(C₂H₅ + C₂H₄), 193, 173 M-C₇H₇, 165, 149 CH₃C₆H₄Si(CH₃)₂⁺, 115 NHCON(C₂H₅)₂⁺, 91 C₇H₇⁺.

C₁₄H₂₄N₂O_{Si} (264.45). Ber./Gef. %C 63.59/63.8 H 9.15/8.7 Si 10.62/9.6.

Farblose Kristalle. Smp. 56–58°C. Gut in Aceton, CHCl₃, PEt, weniger gut in Et löslich.

N,N-Tetramethylen-*N'*-trimethylsilyl-harnstoff (D1)

Man tropft gemäß Rk.5 zu 13.0 g (0.113 mol) Trimethylsilyl-N-cyanat in 80 ml Et langsam und unter Rühren 8.0 g (9.4 mol) Pyrrolidin, in 80 ml Et gelöst, erhitzt anschließend 30 min. unter Rückfluß, filtriert nach Abkühlen auf Raumtemperatur von einigen Gramm eines ausgefallenen Nebenproduktes, kühlt dann auf –28°C, wobei 5.1 g D1 auskristallisieren, und gewinnt durch Einengen der Mutterlauge weitere 2.4 g D1. Umkristallisieren aus Aceton/Et ergibt D1 rein in einer Gesamtausbeute von 7.3 g (35%).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 9.81 (s, 9H, SiCH₃), 8.19 (m, 4H, CCH₂C), 6.72 (m, 4H, NCH₂C), 6.2 (s, 1H, NH). – IR siehe Tab.2. – MS: m/e = 186 M⁺, 171 M-CH₃, 128 (171-C₃H₇), 114, 100 (CH₃)₂SiNCO⁺, 86, 70 NC₄H₈⁺, 44.

C₈H₁₈N₂O_{Si} (186.33). Ber./Gef. %C 51.56/51.5 H 9.73/9.4 Si 15.07/14.8.

Weiß, bis zu 3 mm lange Nadeln aus Aceton/Et. Smp. 120–122°C. In Benzol, Aceton, CHCl₃ gut, in Et und PEt wenig löslich.

N,N-Tetramethylen-*N'*-(dimethyl-*p*-tolyl-silyl)-harnstoff (D2)

Analog D1 aus 23.0 g (0.12 mol) (Dimethyl-*p*-tolylsilyl)-N-cyanat in 100 ml Et mit 8.5 g (10.5 ml) Pyrrolidin in 80 ml Et. Durch Abkühlen kristallisieren 10.1 g D2, weitere 3.2 g entstehen durch Aufarbeiten der Mutterlauge. Nach Umkristallisation aus THF/PEt beträgt die Gesamtausbeute 13.2 g (43%) D2.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 9.51 (s, 6H, SiCH₃), 8.20 (m, 4H, CCH₂C), 7.66 (s, 3H, C_{ar}CH₃), 6.75 (m, 4H, NCH₂C), 6.0 (s, 1H, NH), C₆H₄-Signale (m). – IR siehe Tab.2. – MS: m/e = 247 M-CH₃, 204 (247-C₃H₇), 171 M-C₇H₇, 169, 149 CH₃C₆H₄-Si(CH₃)₂⁺, 91 C₇H₇⁺, 70 NC₄H₈⁺, 43.

C₁₄H₂₂N₂O_{Si} (262.43). Ber./Gef. %C 64.07/63.2 H 8.44/8.0 Si 10.7/11.0.

Weiß, feste Nadeln. Smp. 130–132°C. Sehr gut in THF und Aceton, wenig in Et, schlecht in PEt löslich.

(Dimethyl-phenyl-silyl)-N-cyanat (E2)

Gemäß Reaktionsgleichung 6 suspendiert man 82.0 g (0.55 mol) frisch zubereitetes Silbercyanat in 150 ml Et und tropft dazu langsam und unter Rühren 56.0 g (0.33 mol) Chlor-dimethyl-phenyl-silan, erhitzt anschließend 1.5 h unter Rückfluß, filtriert vom AgCl ab, wäscht dieses fünf mal mit je 20 ml Et, zieht aus den vereinigten Lösungen das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand fraktionierend im Wasserstrahlvakuum. Bei 114–116°C und 25 Torr fielen 49.2 g (85%) E2 an.

MS: $m/e = 177\ M^+$, 162 $M-CH_3$, 135 $M-NCO$, 119 $C_6H_5SiN^+$, 105 $C_6H_5Si^+$, 100 $(CH_3)_2SiNCO^+$, 91 $C_7H_7^+$?, 70 $SiNCO^+$. – IR: $\nu_{as}NCO$ bei $2260\ cm^{-1}$.

$C_9H_{11}NOSi$ (177.28). Ber./Gef. MR_L 51.95/51.66.

Farblose Flüssigkeit. Sdp. 114–116°C/25 Torr, n_D^{20} 1.5024, d_4^{20} 1.0120.

(Dimethyl-p-tolyl-silyl)-N-cyanat (E3)

Darstellung analog E2 mit 92.0 g (0.5 mol) Chlor-dimethyl-p-tolyl-silan. Man erhält so 82.1 g (86%) E3.

1H -NMR ($CHCl_3$): $\tau = 9.40$ (s, 6H, $SiCH_3$), 7.50 (s, 3H, $C_{ar}CH_3$), C_6H_4 -Signale (m). – IR: $\nu_{as}NCO$ $2260\ cm^{-1}$. – MS: $m/e = 191\ M^+$, 176 $M-CH_3$, 149 $M-NCO$, 100 $M-C_7H_7$ bzw. $(CH_3)_2SiNCO^+$, 91 $C_7H_7^+$, 85 CH_3SiNCO^+ , 70 $SiNCO^+$.

$C_{10}H_{13}NOSi$ (191.31). Ber./Gef. MR_L 56.73/56.86.

Farblose Flüssigkeit. Sdp. 108–110°C/20 Torr, n_D^{20} 1.5033, d_4^{20} 0.9935.

5. Einige physiologische und toxikologische Eigenschaften der Cyclosilazane A*Allgemeine Toxizität*

Die drei Cyclosilazane A1–3 zeigten nach Fütterung p.o. in ölicher Lösung an Mäusen toxische Symptome in einer Dosierung von 1 g A/1 kg Maus an aufwärts. Stark herabgesetzte Motilität, Verlust der normalen Reflexe und teils geschlossene Augen waren die deutlichsten Anzeichen. Bei noch höherer Dosierung stellte sich eine ausgeprägte Krampfbereitschaft ein, die besonders deutlich bei A1 zu beobachten war. Hier starben die Tiere unter Krämpfen in Dosierungen von 1.5 g A1/1 kg Maus an. Die geringsten Intoxikationssymptome zeigten die Tiere nach Gabe von A3.

Beeinflussung des Strychninkrampfes

Zur Untersuchung einer synergistischen Beeinflussung von Strychnin durch Cyclosilazane wurden Mäuse mit A in einer Dosierung weit unterhalb des toxischen Bereichs gefüttert. Lag die Krampfschwelle unvorbehandelter Tiere für Strychnin bei 0.6 bis 0.7 mg/kg, so wurde sie durch Gabe von 500 mg A1/kg, 750 mg A2/kg oder 1000 mg A3/kg auf etwa die Hälfte (0.3–0.4 mg Strychnin/kg Maus) herabgesetzt.

Beeinflussung des Pentetrazol-Krampfes

Die Beeinflussung eines Pentetrazolkrampfes durch **A** war weniger ausgeprägt. Es ließen sich jedoch in fast allen Fällen bei Tieren, die 35 mg Pentetrazol/kg vertragen hatten, ohne zu krampfen, durch vorherige Zugabe von 500 mg A1/kg Krampfstände hervorrufen.

Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose

Mäusen wurde 30 min. nach Fütterung mit A1 oder A3 Hexobarbital-Natrium in einer Dosierung von 100 mg/kg injiziert, wobei die narkotisierten Tiere durch Infrarotbestrahlung auf Körpertemperatur gehalten wurden. Dabei ergab sich folgende dosisabhängige Verlängerung der Narkosezeit:

Substanz	Dosis [mg/kg]	Versuchszahl[n]	Narkosedauer [min]
Kontrolle	–	23	28 ± 5
A1	50	12	42 ± 10
	100	18	55 ± 11
A3	100	17	39 ± 5
	200	16	56 ± 13

Bestimmung einer analgetischen Wirksamkeit

Die analgetische Wirkung der Cyclosilazane **A** wurde im „Hot Plate Test“ an Mäusen untersucht. Nach Bestimmung der Reaktionszeiten an nicht vorbehandelten Tierkollektiven wurde je ein Kollektiv mit 250 mg/kg einer der drei Substanzen A1–3 gefüttert, ein viertes diente als Kontrolle. Die Reaktionszeit wurde 0,5, 1, 2, 3, 4,5 und 24 h nach Einnahme erneut bestimmt. Dabei ergab sich ein Maximum im Anstieg der Reaktionszeit innerhalb 1 h, und zwar bei A1 von $16,4 \pm 2,2$ auf $31,2 \pm 4,2$ und bei A3 von $16,6 \pm 3,3$ auf $29,9 \pm 13,7$ Sekunden. Gabe von A2 bewirkte nur einen geringfügigen Anstieg der Reaktionszeit. Die Kontrolltiere blieben praktisch unverändert.

6. Zur blutzuckersenkenden Wirkung des N,N-Diethyl- (C3) und des N-Butyl-N'-(dimethyl-p-tolyl-silyl)-harnstoffs (B5)

a) C3 wurde in einem physiologisch gut verträglichen Pflanzenöl gelöst und Ratten intraperitoneal mit einer Dosis von 440 mg/kg appliziert, der Blutglukosegehalt nach der GOD-Methode Merck bestimmt. Die Ratten wurden dabei in Äthernarkose herzpunktiert, und zwar jeweils vor Applikation der Substanz und dann nach Ablauf von 1,5, 3, 4,5, 5 und 24 Stunden, die Kontrolltiere in gleicher Weise mit dem Öl behandelt. Es ergab sich eine maximale Blutzuckersenkung um 35% nach 3 h gegenüber den Ausgangswerten; der Glukosespiegel war nach 24 h wieder in der Ausgangslage. Die Kontrollen zeigten einen leichten Anstieg der Werte.

Der zu C3 analoge Sulfonylharnstoff $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ist dem isomeren Tolbutamid (vgl. Kap. 1) in seiner blutzuckersenkenden Wirkung unterlegen.

b) Um Schwankungen und Unsicherheiten unter dem Einfluß der Äthernarkose auszuschließen, wurden Analogversuche mit Kaninchen gemacht, wobei die Blutentnahme durch Punktieren einer Ohrvene erfolgte und somit der Blutglukoseverlauf jeweils am gleichen Tier gemessen werden konnte.

Der Blutglukoseverlauf nach Applikation von jeweils 250 mg A1, B5 (dem Silyl-Bioisosteren des Tulbutamids) und C3 war in etwa identisch mit dem der Applikation von 25 mg Tolbutamidnatrium/kg i. p. Nach einer Zeit von ca. 5 h bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tiergruppen. Die hierbei maximale Senkung betrug -17.4% für C3, -12.7% für B5, -13.6% für A1 und -19.1% für Tolbutamidnatrium (25 mg/kg; dagegen -37.9% bei 100 mg/kg). Nach 24 h war der Glukosespiegel etwa wieder in der Ausgangslage (leicht - ca. 3-5% - erhöht bei B5, C3, Tolbutamid; leicht erniedrigt bei A1 und dem Kontrollösungsmittel). Gegenüber den Kontrollen ergab sich nach zweiseitiger Interpretation mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests eine Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0.05$.

Es überrascht die blutzuckersenkende Wirkung des Nonamethylcyclotrisilazans A1, das nur als SiN-haltige Vergleichssubstanz mit ähnlicher Labilität der SiN-Bindung gegenüber saurem Milieu herangezogen werden sollte.

Durch den unerwarteten Tod des pharmakologischen Versuchsleiters (F. M.) konnten die Versuchsreihen nicht mehr zuende geführt werden; man muß ihnen daher vorerst eher provisorischen Charakter zugestehen.

Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, sowie der Bayer AG, Leverkusen, für Unterstützung mit Sachmitteln.

Literatur

- ¹⁾ 151. Mitt.: U. Wannagat und G. Eisele, Z. Naturforsch. **33b**, 475 (1978).
- ²⁾ Zugleich 28. Mitt. über Sila-Pharmaka. 27. Mitt.: R. Tacke, R. Niedner und J. Frohnecke, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1706.
- ³⁾ G. Bendz und I. Lindquist: Biochemistry of Silicon and Related Problems, Nobel-Symposium 40 (1977). Plenum Press. New York 1978.
- ⁴⁾ M. G. Voronkov, G. I. Zelchan und E. J. Lukevits: Silicium und Leben. 2. Aufl. Akademie Verlag. Berlin 1975.
- ⁵⁾ R. Tacke und U. Wannagat: Syntheses and Properties of Bioactive Organosilicon Compounds. Topics in Current Chemistry **84**, 1 (1979).
- ⁶⁾ K. Lienhard und E. G. Rochow, Z. Anorg. Allg. Chem. **331**, 316 (1964). U. Wannagat und L. Gerschler, Inorg. Nucl. Chem. Letters **7**, 285 (1971).
- ⁷⁾ S. D. Brewer und C. P. Haber, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3888 (1948).
- ⁸⁾ U. Wannagat, R. Braun, L. Gerschler und H. J. Wismar, J. Organometal. Chem. **26**, 321 (1971).
- ⁹⁾ G. Ehrhart und H. Ruschig: Arzneimittel. 2. Aufl., Band 3, S. 290. Verlag Chemie. Weinheim 1972.

212 Darstellung und physiologische Wirkung einiger Cyclosilazane und Silylharnstoffe

- ¹⁰⁾ Abkürzungen: me = Methyl, et = Ethyl, pr = Propyl, bu = n-Butyl, ^tbu = tert-Butyl, ph = Phenyl, ^pto = p-Tolyl, THF = Tetrahydrofuran, PE = Petrolether, Et = Diethylether, ¹H-NMR = Protonenresonanzspektrum, IR = Infrarotspektrum, MS = Massenspektrum.
- ¹¹⁾ J. Goubeau und E. Heubach, Chem. Ber. **93**, 1117 (1960).
- ¹²⁾ M. Murray, G. Schirawski und U. Wannagat, J. Chem. Soc. (Dalton Transactions) **1972**, 911.